

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
30. August 2001 (30.08.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/62743 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 239/94

(74) Anwälte: MANSMANN, Ivo usw.; Gödecke GmbH,  
Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/00695

(22) Internationales Anmeldedatum:  
23. Januar 2001 (23.01.2001)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Angaben zur Priorität:  
100 09 267.5 26. Februar 2000 (26.02.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): GÖDECKE GMBH [DE/DE]; Pfizerstrasse 1, 76139  
Karlsruhe (DE).

**Veröffentlicht:**

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

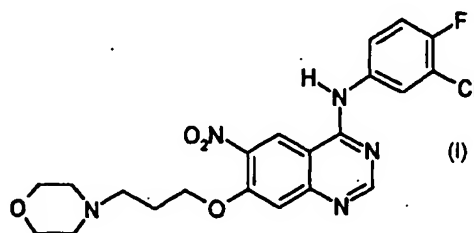
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BARTH, Hubert  
[DE/DE]; Bertolt-Brecht-Weg 6, 79312 Emmendingen  
(DE). STEINER, Klaus [DE/DE]; Jörg-Erb-Weg 6, 79312  
Emmendingen (DE). SCHNEIDER, Simon [DE/DE];  
Alte Strasse 28a, 79249 Merzhausen (DE).

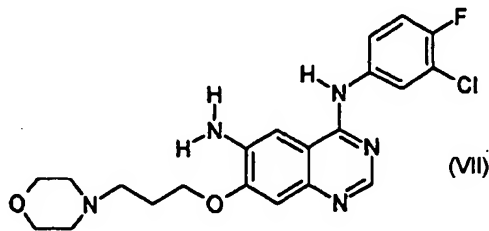
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR THE SIMPLIFIED PRODUCTION OF (3-CHLORO-4-FLUORO-PHENYL)-[7-(3-MORPHOLINO-4-YL-PROPOXY)-6-NITRO-QUINAZOLINE-4-YL]-AMINE OR (3-CHLORO-4-FLUORO-PHENYL)-[7-(3-MORPHOLINO-4-YL-PROPOXY)-6-AMINO-QUINAZOLINE-4-YL]-AMINE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR EINFACHEN HERSTELLUNG VON (3-CHLOR-4-FLUOR-PHENYL)-[7-(3-MORPHOLIN-4-YL-PROPOXY)-6-NITRO-QUINAZOLIN-4-YL]-AMIN BZW. (3-CHLOR-4-FLUOR-PHENYL)-[7-(3-MORPHOLIN-4-YL-PROPOXY)-6-AMINO-QUINAZOLIN-4-YL]-AMIN



(I)



(VII)

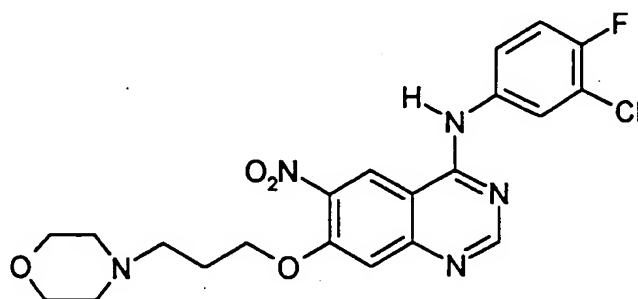
(57) Abstract: The invention relates to a one-pot reaction for producing (3-chloro-4-fluoro-phenyl)-[7-(3-morpholino-4-yl-propoxy)-6-nitro-quinazolin-4-yl]-amine (I), or (3-chloro-4-fluoro-phenyl)-[7-(3-morpholino-4-yl-propoxy)-6-amino-quinazolin-4-yl]-amine (VII).

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Eintopf-Reaktion zur Herstellung von (3-Chlor-4-fluor-phenyl)-[7-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-6-nitro-quinazolin-4-yl]-amin (I) beziehungsweise von (3-Chlor-4-fluor-phenyl)-[7-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-6-amino-quinazolin-4-yl]-amin (VII).

WO 01/62743 A2

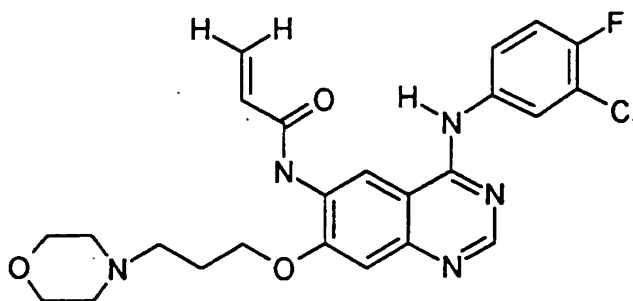
Verfahren zur einfachen Herstellung von (3-Chlor-4-fluor-phenyl)-[7-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-6-nitro-quinazolin-4-yl]-amin bzw. (3-Chlor-4-fluor-phenyl)-[7-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-6-amino-quinazolin-4-yl]-amin

- 5 Bei (3-Chlor-4-fluor-phenyl)-[7-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-6-nitro-quinazolin-4-yl]-amin (I)



I

- handelt es sich um eine Schlüsselverbindung zur Darstellung von N-[4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(4-morpholinyl)propoxy]-quinazolinyl]-2-propenamid dihydrochlorid (II),
- 10

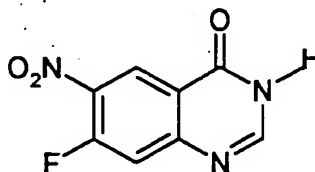


II

einem Vertreter einer neuen Klasse von hoch wirksamen irreversiblen Tyrosin Kinase Inhibitoren des EGFR's (Epidermal Growth Factor Receptor), die zur Behandlung verschiedener Tumoren eingesetzt werden sollen, was beispielsweise in WO 97/38983 beschrieben ist.

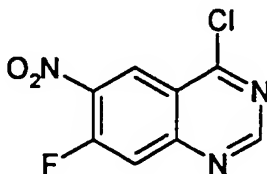
- 5 Bei den o. g. irreversiblen Tyrosin Kinase Inhibitoren des EGFR handelt es sich um substituierte 4-Anilinoquinazolinderivate, die bisher z.T. nur in einer bis zu 12-stufigen Synthese hergestellt werden konnten. Die ursprünglichen Syntheseschritte sind beschrieben in J. Med. Chem. 1996, 39, 918-928 und WO 97/38983.

- 10 Ausgangsmaterial für die bisherige Synthese war isomerenreines 7-Fluor-6-nitroquinazolin-4(3H)-on (III),



III

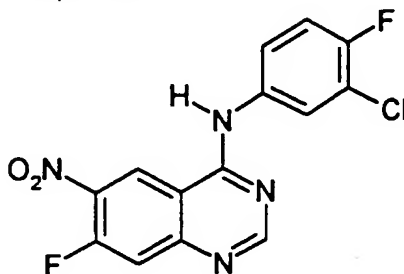
- 15 das ohne Lösungsmittel mit einem 55 molaren Überschuß an Thionylchlorid unter Zusatz von katalytischen Mengen an DMF zu 4-Chlor-7-fluor-6-nitroquinazolin (IV)



IV

- 20 umgesetzt wurde. Nach Abdestillieren des Thionylchlorids wurde das als Rohprodukt anfallende 4-Chlor-7-fluor-6-nitroquinazolin portionsweise zu einer Lösung von 1 Äquivalent 3-Chlor-4-fluoranilin und 2 Äquivalenten des hoch toxischen N,N-Dimethylanilin in 2-Propanol umgesetzt. Nach 6-stündigem

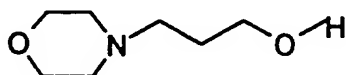
Rühren bei 25 °C wurde nach einer wäßrigen Aufarbeitung 4-(3-Chlor-4-fluoranilino)-7-fluor-6-nitroquinazolin (V)



V

in ca. 90 %iger Ausbeute als Rohprodukt erhalten.

- 5      Zu einer Suspension von 1 Äquivalent 4-(3-Chlor-4-fluoranilino)-7-fluor-6-nitroquinazolin (V) und 1,5 Äquivalenten 3-(4-morpholino)propan-1-ol (VI)



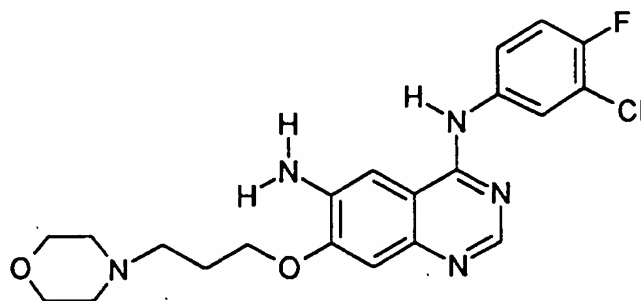
VI

- 10      in Dimethylsulfoxid (DMSO) wurde eine Lösung von 3 Äquivalenten Kalium-trimethylsilanolat in DMSO zugetropft und das Reaktionsgemisch ca. 6 Stunden gerührt. Nach einer wäßrigen Aufarbeitung wurde (3-Chlor-4-fluor-phenyl)-[7-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-6-nitro-quinazolin-4-yl]-amin (I) in ca. 89 %iger Ausbeute erhalten.

- 15      Dieser Syntheseschritt erwies sich als besonders problematisch, da bei Ansatzvergrößerungen nur sehr schwankende Ausbeuten und zum Teil auch deutlich geringere Ausbeuten als beschrieben erhalten wurden.

Reaktionen von 4-(3-Chlor-4-fluoranilino)-7-fluor-6-nitroquinazolin (V) und 3-(4-Morpholino)propan-1-ol (VI) und festem Natriumhydrid in THF analog dem in WO 97/38983 beschriebenen Verfahren führten ebenfalls nur zu unbefriedigenden Ergebnissen.

Das erhaltene (3-Chlor-4-fluor-phenyl)-[7-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-6-nitro-quinazolin-4-yl]-amin (I) wurde anschließend unter anderem über Raney-Nickel in THF als Lösungsmittel zu (3-Chlor-4-fluor-phenyl)-[7-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-6-amino-quinazolin-4-yl]-amin (VII)



VII

hydriert, das dann weiter zu (II) bzw. dessen Dihydrochlorid-trihydrat umgesetzt wurde.

Aufgabe der Erfindung war es daher, ein ökonomisches und technisch durchführbares Verfahren zur Herstellung der o. g. Schlüsselverbindungen (I) bzw. (VII) zu entwickeln. Hierbei sollten:

- 1.) die Menge des verwendeten Thionylchlorids reduziert werden,
- 2.) auf den Einsatz des hoch toxischen N,N-Dimethylanilins verzichtet werden,
- 3.) DMSO durch ein billigeres Lösungsmittel ersetzt werden,
- 4.) Kalium-trimethylsilanolat oder Natriumhydrid ersetzt werden,
- 5.) die Ausbeuten des Umsatzes von (I) und (VI) konstant gut sein,
- 6.) und auf eine jeweilige Isolierung der Einzelverbindungen (IV), (V), und ggf. von (I) verzichtet werden.

Gegenstand der Erfindung ist daher die Zusammenfassung der einzelnen Reaktionsschritte zu einer Eintopf-Reaktion.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß sich die Chlorierungsreaktion von (III) mit Thionylchlorid zu (IV), die Umsetzung des gebildeten Chlorids (IV) mit 3-Chlor-4-fluoranilin zu (V) und die Folgereaktion von (V) mit 3-Morpholin-4-yl-propan-1-ol (VI) zu der Schlüsselverbindung (I) in ausgezeichneter Gesamtausbeute, ohne Isolierung der Zwischenverbindungen, zu einer 'Eintopf-Reaktion' mit 3 Reaktionsschritten zusammenfassen lassen, wie im Reaktionsschema (Fig. 1) dargestellt.

Weiterhin wurde überraschenderweise gefunden, daß es auch nicht notwendig ist, die Verbindung (I) zu isolieren, sondern daß das bei der o. g. 'Eintopfreaktion' erhaltene Reaktionsgemisch direkt für die Hydrierung zu (VII) eingesetzt werden kann, d.h. zu einer Eintopfreaktion mit 4 Reaktionsschritten.

Weiterhin konnte bei der Chlorierungsreaktion der 55 molare Überschuß an Thionylchlorid auf einen 11,5 molaren Überschuß reduziert werden. Nach Abdestillieren des Thionylchlorids wird restliches Thionylchlorid mehrfach azeotrop mit Toluol abdestilliert. Bei der letzten Toluoldestillation muß das Toluol nur soweit abdestilliert werden, daß ein noch gut rührbarer grobkristalliner Rückstand zurück bleibt. Das so gebildete Chlorid (IV) ist sehr rein und wird direkt mit einer Tetrahydrofuran/tert.-Butanol-Mischung (7:3) versetzt. Für den weiteren Reaktionsverlauf ist der Einsatz dieses Tetrahydrofuran/tert.-Butanol-Gemisches von größter Wichtigkeit. Überraschenderweise wurde gefunden, daß der der Reaktionsmischung beigeetzte tert.-Butylalkohol die gewünschte Substitutionsreaktion katalysiert.

Bei der nachfolgenden Reaktion des Chlorids (IV) mit 3-Chlor-4-fluoranilin konnte das als Säurefänger ursprünglich eingesetzte hochtoxische N,N-Dimethylanilin durch das im 3. Reaktionsschritt notwendige Amin 3-Morpholin-4-yl-propan-1-ol (VI) ersetzt werden. Nach ca. 24-std. Rühren bei Raumtemperatur war das Chlorid (IV) vollständig zu dem Anilinderivat (V)

umgesetzt. Überraschenderweise reagierte bei dieser Reaktion nicht die Alkoholgruppe der zugesetzten Base. Die hierbei entstehende gelbe bis orangefarbene Suspension wurde direkt mit einer Kalium-tert.-Butylat/THF-Lösung versetzt. Hierbei wurde das im vorherigen Reaktionsschritt als  
5 Säurefänger eingesetzte 3-Morpholin-4-yl-propan-1-ol (VI) wieder in die freie Base überführt, die dann in Gegenwart von Kalium-tert.-Butylat sofort in der gewünschten Weise mit dem im Reaktionsgemisch schon vorliegendem Anilinderivat (VI) zu dem gewünschten (I) weiter reagierte, das nach Quenchen mit einem Eis/Ethanol/Salzsäuregemisch in einer überraschend guten  
10 Gesamtausbeute von ca. 95 % mit einer ebenfalls überraschend guten Reinheit von > 98 % erhalten wurde.

Dieser sehr gute Reaktionsverlauf war um so überraschender, da der im Reaktionsgemisch vorliegende und sich auch neu bildende tert.-Butylalkohol nicht in analoger Weise wie 3-Morpholin-4-yl-propan-1-ol (VI) mit (V) zu dem  
15 entsprechenden tert.-Butylether reagierte.

Weiterhin war überraschend, daß das für solche Substitutionsreaktionen eingesetzte NaH (WO 97/38983; J. Med.Chem.; 35; 14; 1992; 2617 – 2626; J. Amer. Chem. Soc. 76, 1954, 3032, Heterocycles, 22; 1; 1984; 73-78), Natriumamid (J. Org. Chem. 59; 21; 1994: 6194 – 6199) oder Kalium  
20 trimethylsilonat durch das unproblematisch handhabbare Kalium-tert.-Butylat ersetzt werden konnte.

Überraschender Weise war das im Reaktionsgemisch anfallende Produkt (I) von einer derart hohen Reinheit, daß die Reaktionslösung ohne Isolierung von (I) direkt für die nachfolgende Hydrierung eingesetzt werden konnte.

25 Beispiel 1:

Eintopfreaktion zur Herstellung von (3-Chlor-4-fluor-phenyl)-[7-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-6-nitro-quinazolin-4-yl]-amin (I).

150 g 7-Fluor-6-nitroquinazolin-4(3H)-on (III) werden in 600 mL Thionylchlorid suspendiert und nach Zugabe von 6 mL DMF während 24 Std. unter Rückfluß gekocht. Hierbei entsteht eine klare Lösung. Im Vakuum werden ca. 350 mL Thionylchlorid abdestilliert. Die entstehende grob-kristalline Suspension wird mit  
5 ca. 600 mL Toluol versetzt. Im Vakuum werden ca. 800 mL abdestilliert. Diese Destillation wird noch 3 mal mit jeweils 600 mL frischem Toluol wiederholt. Bei der letzten Destillation wird das Toluol so weit wie möglich abdestilliert. Es entsteht eine grob-kristalline Suspension, die jederzeit gut rührbar bleibt.

Der nahezu trockene Rückstand wird mit 1,2 L einer Tetrahydrofuran/tert.-  
10 Butanol-Mischung (7:3) versetzt. Die entstehende Suspension wird auf ca. 10°C gekühlt. Unter gutem Rühren und Kühlen wird eine Lösung aus 114 g 3-Chlor-4-fluoranilin und 258 g 3-Morpholin-4-yl-propan-1-ol (VI) in 300 mL THF/tert.-Butanol (7:3) während ca. 20 Min. so zugetropft, daß die Temperatur im Reaktor zwischen 10°C und 15°C bleibt. Die anfangs gelbliche Suspension wird  
15 im Verlauf des Zutropfens dünner und verfärbt sich nach orange.

Das Reaktionsgemisch läßt man langsam auf Raumtemperatur kommen und rührt anschließend mind. 24 Std. bei Raumtemperatur nach.

Zu der gelb-orangen Suspension wird unter gutem Rühren und leichter Kühlung während ca. 20 Min. eine Lösung von 324 g Kalium-tert.-Butylat in 1,86 L  
20 Tetrahydrofuran so zugetropft, daß die Temperatur im Reaktor zwischen 15°C und 20°C bleibt. Nach Zugabe von ca. 1/3 der Kalium-tert.-Butylat/THF-Lösung verfärbt sich das gesamte Reaktionsgemisch dunkelrot.

Nach ca. 30 minütigen Nachrühren wird das Reaktionsgemisch sofort in ein Gemisch aus 5,4 kg Eis, 6,0 L Ethanol und 1,8 L Salzsäure eingerührt (pH der  
25 Lösung ca. 8). Hierbei entsteht zunächst eine gelb-orange Lösung. Nach kurzem Rühren kristallisiert ein gelbes Produkt aus. Die entstehende Suspension wird ca. 5 Std. bei ca. 0°C nachgerührt und anschließend abgesaugt. Der Nutschkuchen wird 2 mal mit jeweils 500 mL eiskaltem Ethanol nachgewaschen.



Das Produkt wird im Umlufttrockenschrank zunächst bei 40°C vorgetrocknet und anschließend bei 60°C bis zur Gewichtskonstanz nachgetrocknet.  
(Ausbeute: 316,5 g = 95,5 %; HPLC-Reinheit: 98,48 rel%; H<sub>2</sub>O (K.F.): 3,69 %; Fp.: 257°C).

5     Beispiel 2:

Eintopfreaktion zur Herstellung von (3-Chlor-4-fluor-phenyl)-[7-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-6-amino-quinazolin-4-yl]-amin (VII).

20 g 7-Fluor-6-nitroquinazolin-4(3H)-on (III) werden in 80 mL Thionylchlorid suspendiert und nach Zugabe von 20 Tropfen DMF während 24 Std. unter  
10     Rückfluß gekocht. Hierbei entsteht eine klare Lösung. Im Vakuum werden ca. 60 mL Thionylchlorid abdestilliert. Die entstehende grob-kristalline Suspension wird mit ca. 60 mL Toluol versetzt. Im Vakuum werden ca. 60 mL abdestilliert. Diese Destillation wird noch 3 mal mit jeweils 60 mL frischem Toluol wiederholt. Bei der letzten Destillation wird das Toluol so weit wie möglich abdestilliert. Es  
15     entsteht eine grob-kristalline Suspension, die jederzeit gut rührbar bleibt.

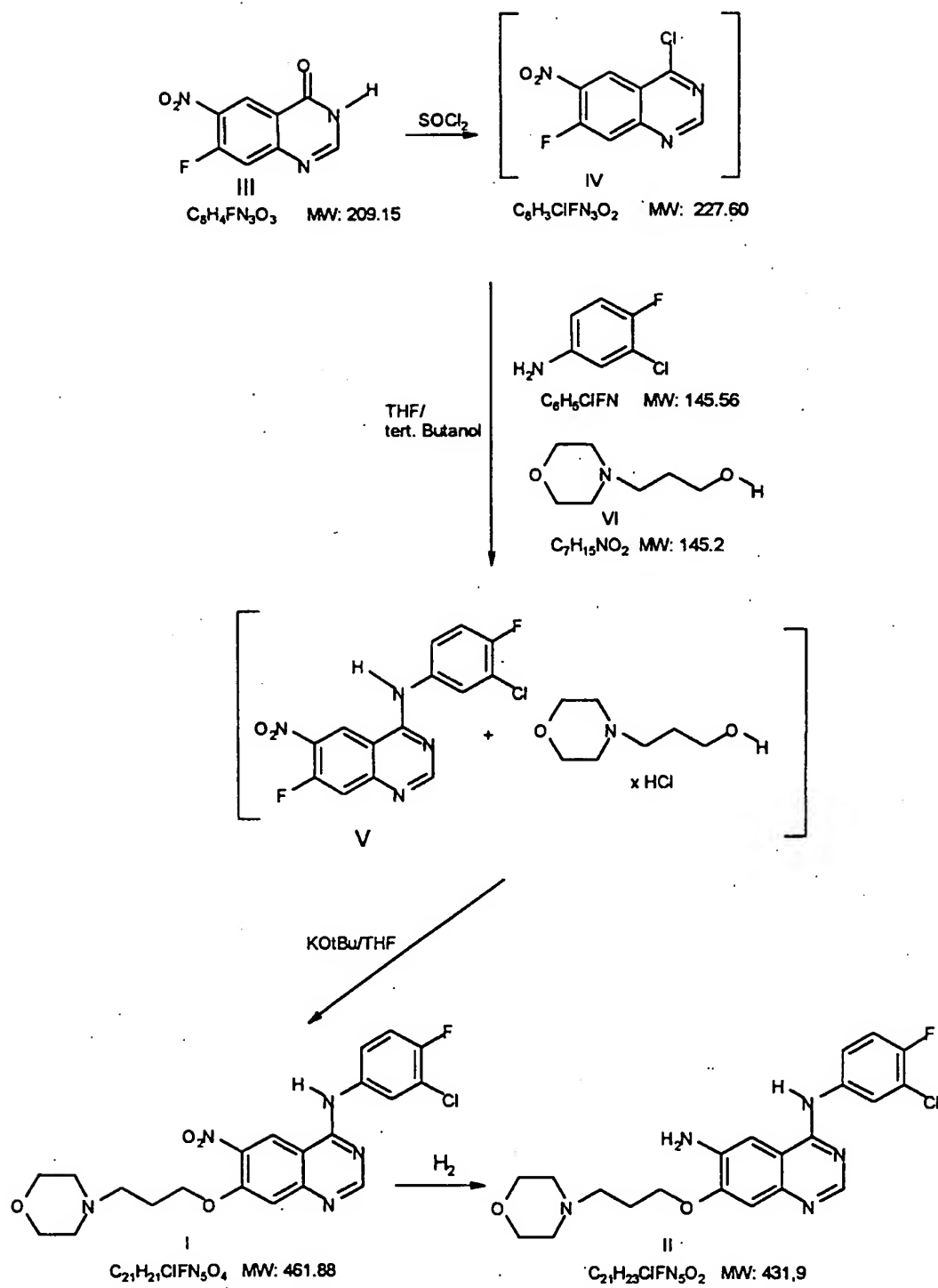
Der nahezu trockene Rückstand wird mit 160 mL einer Tetrahydrofuran/tert.-Butanol-Mischung (7:3) versetzt. Die entstehende Suspension wird auf ca. 10°C gekühlt. Unter gutem Rühren und Kühlen wird eine Lösung aus 15,2 g 3-Chlor-4-fluoranilin und 34,4 g 3-Morpholin-4-yl-propan-1-ol (VI) in 40 mL THF/tert.-  
20     Butanol (7:3) während ca. 20 Min. so zugetropft, daß die Temperatur im Reaktor zwischen 10°C und 15°C bleibt. Die anfangs gelbliche Suspension wird im Verlauf des Zutropfens dünner und verfärbt sich nach orange.

Das Reaktionsgemisch läßt man langsam auf Raumtemperatur kommen und rührt anschließend mind. 24 Std. bei Raumtemperatur nach.

25     Zu der gelb-orangen Suspension wird unter gutem Rühren und leichter Kühlung während ca. 20 Min. eine Lösung von 43,2 g Kalium-tert.-Butylat in 250 mL Tetrahydrofuran so zugetropft, daß die Temperatur im Reaktor zwischen 15°C

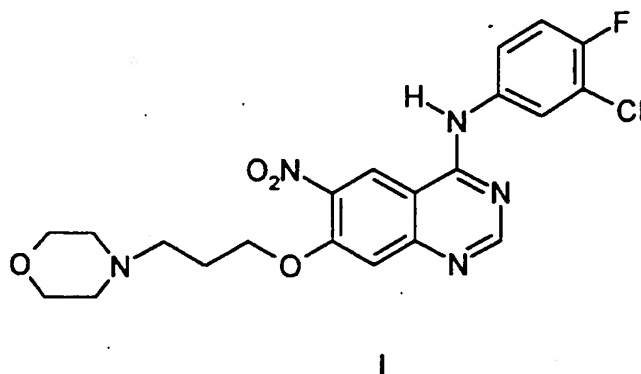
und 20°C bleibt. Nach Zugabe von ca. 1/3 der Kalium-tert.-Butylat/THF-Lösung verfärbt sich das gesamte Reaktionsgemisch dunkelrot.

Nach ca. 30 minütigen Nachrühren wird das Reaktionsgemisch bei 0°C - 5°C mit einer Mischung aus 20 mL Salzsäure und 30 mL Wasser versetzt und mit  
5 weiteren 200 mL THF verdünnt. Nach 20 minütigem Rühren im Eisbad wird die Reaktionsmischung über 50 g Celite klarfiltriert. Der Filterkuchen wird mit 100 mL THF ausgewaschen. Das Filtrat wird mit 31 g Raney-Nickel versetzt und bei Raumtemperatur 3 Std. bei 3,5 bar mit Wasserstoff hydriert. Nach Absaugen des Katalysators wird das Filtrat bis zur Trockene eingeeengt und der Rückstand  
10 mit 80 mL Ethanol bei ca. 2°C verührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und mit wenig kaltem Ethanol gewaschen. Nach Trocknen im Umlufttrockenschrank bei 60°C werden 32,1 g (77,7 %) Produkt erhalten.

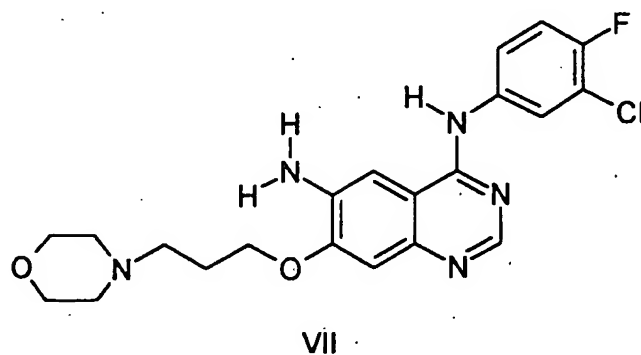


# Patentanspruch

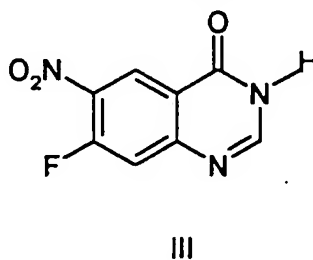
1. Verfahren zur Herstellung von (3-Chlor-4-fluor-phenyl)-[7-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-6-nitro-quinazolin-4-yl]-amin (I)



- 5 bzw. von (3-Chlor-4-fluor-phenyl)-[7-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-6-amino-quinazolin-4-yl]-amin (VII)

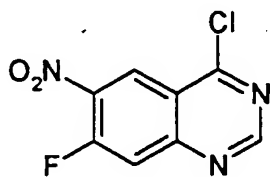


dadurch gekennzeichnet, daß man in einer Eintopf-Reaktion in 3 bzw. 4 Reaktionsschritten zunächst 7-Fluor-6-nitroquinazolin-4(3H)-on (III),



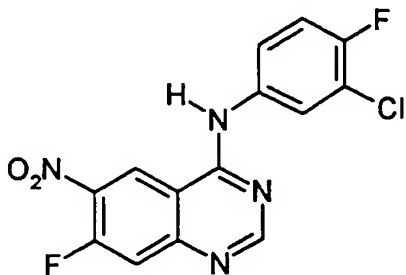
12

mit Thionylchlorid zu 4-Chlor-7-fluor-6-nitroquinazolin (IV),



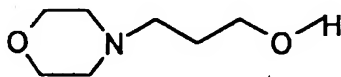
IV

dieses mit 3-Chlor-4-fluoranilin zu 4-(3-Chlor-4-fluoranilino)-7-fluoro-6-nitroquinazolin (V),



V

das anschließend mit 3-Morpholin-4-yl-propan-1-ol (VI)



VI

zu (I) umsetzt und gegebenenfalls (I) in der Reaktionslösung direkt zu (III) hydriert.

10

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
30. August 2001 (30.08.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/62743 A3

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 239/94

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/00695

(22) Internationales Anmeldedatum:  
23. Januar 2001 (23.01.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 09 267.5 26. Februar 2000 (26.02.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): GÖDECKE GMBH [DE/DE]; Pfizerstrasse 1, 76139  
Karlsruhe (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BARTH, Hubert

[DE/DE]: Bertolt-Brecht-Weg 6, 79312 Emmendingen  
(DE). STEINER, Klaus [DE/DE]: Jörg-Erb-Weg 6, 79312  
Emmendingen (DE). SCHNEIDER, Simon [DE/DE]:  
Alte Strasse 28a, 79249 Merzhausen (DE).

(74) Anwälte: MANSMANN, Ivo usw.; Gödecke GmbH,  
Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg (DE).

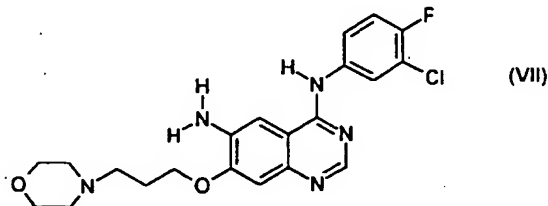
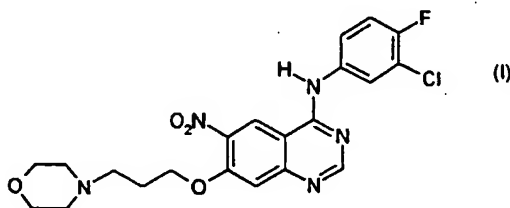
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AU, BA,  
BB, BG, BR, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE,  
GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR,  
LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI,  
SK, SL, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR THE SIMPLIFIED PRODUCTION OF (3-CHLORO-4-FLUORO-PHENYL)-[7-(3-MORPHOLINO-4-YL-PROPOXY)-6-NITRO-QUINAZOLINE-4-YL]-AMINE OR (3-CHLORO-4-FLUORO-PHENYL)-[7-(3-MORPHOLINO-4-YL-PROPOXY)-6-AMINO-QUINAZOLINE-4-YL]-AMINE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR EINFACHEN HERSTELLUNG VON (3-CHLOR-4-FLUOR-PHENYL)-[7-(3-MORPHOLIN-4-YL-PROPOXY)-6-NITRO-QUINAZOLIN-4-YL]-AMIN BZW. (3-CHLOR-4-FLUOR-PHENYL)-[7-(3-MORPHOLIN-4-YL-PROPOXY)-6-AMINO-QUINAZOLIN-4-YL]-AMIN



(57) Abstract: The invention relates to a one-pot reaction for producing (3-chloro-4-fluoro-phenyl)-[7-(3-morpholino-4-yl-propoxy)-6-nitro-quinazoline-4-yl]-amine (I), or (3-chloro-4-fluoro-phenyl)-[7-(3-morpholino-4-yl-propoxy)-6-amino-quinazoline-4-yl]-amine (VII).

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Eintopf-Reaktion zur Herstellung von (3-Chlor-4-fluor-phenyl)-[7-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-6-nitro-quinazolin-4-yl]-amin (I) beziehungsweise von (3-Chlor-4-fluor-phenyl)-[7-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-6-amino-quinazolin-4-yl]-amin (VII).

WO 01/62743 A3



**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

**(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen**

**Recherchenberichts:**

14. März 2002

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PC1/EP 01/00695

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 C07D239/94

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 38983 A (WARNER LAMBERT CO ;BRIDGES ALEXANDER JAMES (US); DENNY WILLIAM ALE) 23 October 1997 (1997-10-23) cited in the application page 1, line 9 - line 10 page 22, line 7 - line 8 example 22 -----	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 October 2001

Date of mailing of the international search report

23/10/2001

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoepfner, W



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/00695

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9738983	A	23-10-1997	AU 725533 B2	12-10-2000
			AU 2446397 A	07-11-1997
			BG 63160 B1	31-05-2001
			BG 102811 A	30-11-1999
			BR 9708640 A	03-08-1999
			CA 2249446 A1	23-10-1997
			CN 1218456 A	02-06-1999
			CZ 9803244 A3	15-09-1999
			EE 9800328 A	15-04-1999
			EP 0892789 A1	27-01-1999
			HU 9901207 A2	28-07-1999
			JP 2000508657 T	11-07-2000
			NO 984718 A	09-12-1998
			PL 329391 A1	29-03-1999
			SK 141798 A3	16-05-2000
			WO 9738983 A1	23-10-1997

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC1/EP 01/00695

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 C07D239/94

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 97 38983 A (WARNER LAMBERT CO ; BRIDGES ALEXANDER JAMES (US); DENNY WILLIAM ALE) 23. Oktober 1997 (1997-10-23) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 9 - Zeile 10 Seite 22, Zeile 7 - Zeile 8 Beispiel 22	1



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. Oktober 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

23/10/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hoepfner, W

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/00695

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9738983 A	23-10-1997	AU 725533 B2	12-10-2000
		AU 2446397 A	07-11-1997
		BG 63160 B1	31-05-2001
		BG 102811 A	30-11-1999
		BR 9708640 A	03-08-1999
		CA 2249446 A1	23-10-1997
		CN 1218456 A	02-06-1999
		CZ 9803244 A3	15-09-1999
		EE 9800328 A	15-04-1999
		EP 0892789 A1	27-01-1999
		HU 9901207 A2	28-07-1999
		JP 2000508657 T	11-07-2000
		NO 984718 A	09-12-1998
		PL 329391 A1	29-03-1999
		SK 141798 A3	16-05-2000
		WO 9738983 A1	23-10-1997